

Orientamenti e strategie terapeutiche attuali nel carcinoma mammario. Introduzione



Ann. Ital. Chir., LXX, 3, 1999

F. BRESADOLA, E. MARCOTTI G. ANANIA

Università degli Studi di Udine
Cattedra di Chirurgia Generale
Direttore: Prof. F. Bresadola

Il notevole aumento di incidenza delle malattie neoplastiche ed il miglioramento prognostico dovuto al progresso delle tecniche diagnostiche e ad una più corretta applicazione terapeutica multidisciplinare, ha dato l'impulso ad un maggiore impegno scientifico ed economico soprattutto nello studio e trattamento delle patologie neoplastiche più frequenti.

Tra queste il carcinoma mammario (CM) che rappresenta la prima causa di morte per neoplasia nel sesso femminile e si colloca al terzo posto per frequenza dopo i tumori maligni del polmone e dello stomaco a pari grado con le neoplasie colon-rettali.

È una patologia che riveste un notevole interesse sociale, si registrano 30000 nuovi casi all'anno in Italia e l'incidenza è tuttora in aumento in molti paesi europei, che ha da sempre stimolato la ricerca clinica e biologica. C'è quindi un continuo cambiamento delle conoscenze biologiche e degli approcci terapeutici nel tempo. In particolare è il ruolo della chirurgia che ha subito le modifiche più vistose.

Il punto focale di interpretazione della malattia si è spostato da un concetto di malattia locoregionale a diffusione centrifuga, al concetto di malattia sistemica fin dall'inizio con frequente disseminazione microscopica prima della comparsa clinica e radiologica della malattia.

L'accettazione del nuovo modello biologico ha sollevato una serie di considerazioni con ripercussioni sulla strategia terapeutica. Si è passati da un atteggiamento chirurgico radicale ad uno conservativo che consente di evitare mutilazioni funzionali e soprattutto psicologiche.

Come è noto, la chirurgia radicale ha ancora delle precise indicazioni: dimensioni della neoplasia > 3.5 cm. Paget, multifocalità, mammelle di dimensioni piccole, recidive in progressa chirurgia conservativa.

Abstract

CURRENT TRENDS AND STRATEGIES IN THE TREATMENT OF BREAST CANCER

Carcinoma of the breast is a pathology of great social interest for its increase in occurrence and because it is leading cause of tumor-induced death among women in Western Countries.

There have been continual changes in the understanding of biological implications of the tumor and in the ensuing therapeutic approaches. Breast cancer is currently viewed as a systemic disorder right from its outset varies widely in behavior within the same histologic type. Hence, the need for a multidisciplinary approach where locoregional treatment (surgery and radiotherapy) is accompanied by systemic (chemotherapy and hormone therapy). As to surgery, there has been a shift away from the radical to the conservative approach which avoids functional and above all psychological mutilation. Beside always being carried out when surgery is not radical, radiotherapy depends on the stage of the tumor. As to chemotherapy, while there is sound evidence proving it to be useful in postoperative adjuvant treatment, its usefulness in preoperative treatment still remains to be demonstrated. Future studies will have to identify new morphobiological parameters of the tumor capable of predicting the clinical behavior and response to therapy of the various types of breast cancer so as to correctly standardize therapeutic actions and their aiming.

Key words: Breast cancer, multidisciplinary treatment.

Riassunto

Il carcinoma della mammella è una patologia che riveste un notevole interesse sociale per il suo aumento di incidenza e perché rappresenta la prima causa di morte per neoplasia nelle donne dei paesi occidentali. Questo ha portato a continui cambiamenti delle conoscenze biologiche del tumore e dei suoi approcci terapeutici nel tempo. Attualmente il carcinoma mammario è considerato una malattia sistemica fin dall'inizio; questo concetto è alla base dell'attuale terapia multidisciplinare che vede affiancate terapie locoregionali (chirurgiche e radioterapiche) a terapie sistemiche (chemio ed ormonoterapiche). Per quanto riguarda la chirurgia, si è passati da un approccio chirurgico radicale ad un approccio conservativo che consente, quando possibile, di evitare gravi mutilazioni funzionali e soprattutto psicologiche. L'uso della radioterapia dipende dallo sta-

dio tumorale, anche se viene sempre utilizzata quando l'intervento chirurgico non è radicale. Per quanto riguarda la chemioterapia, è ormai dimostrata la sua utilità nel trattamento adiuvante postoperatorio, mentre la sua efficacia preoperatoria o neoadiuvante deve ancora essere accertata. Ulteriori studi sono in corso per identificare nuovi parametri morfobiologici del tumore in grado di predire il comportamento clinico e la risposta alla terapia dei vari tipi di tumore mammario e per standardizzare correttamente gli approcci terapeutici ed il loro timing.

Parole chiave: Carcinoma della mammella, terapia multidisciplinare.

La chirurgia conservativa si è posta i seguenti obiettivi:

- sopravvivenza globale non inferiore alla chirurgia radicale

- controllo locale accettabile
- risultato estetico soddisfacente

Per quanto riguarda il primo punto, i risultati a distanza dei principali studi condotti, hanno dimostrato che la chirurgia conservativa associata a radioterapia non comporta un maggior rischio di diffusione metastatica e quindi di minor sopravvivenza.

Il controllo locale della malattia è ancora argomento controverso rispetto al quale le diverse varianti tecniche ancora si confrontano.

I quesiti principali a questo proposito sono i seguenti:

- con quale frequenza si verifica recidiva locale dopo chirurgia conservativa?
- qual è l'impatto del mancato controllo locale sulla sopravvivenza libera da malattia a distanza?

Sulla base degli studi finora condotti, è possibile affermare che per neoplasie < a 2.5 cm la frequenza di recidiva dopo chirurgia conservativa è circa pari al 4% a 10 anni, di poco superiore a quella che si verifica dopo chirurgia radicale. La causa di recidiva locale sembra essere dovuta principalmente ad una mancata radicalità chirurgica. Oltre a cause tecniche si stanno individuando altri fattori come l'estensione della componente intraduttale, il grading, la multifocalità, la presenza di infiltrazione linfo-venosa perilesionale.

È quindi iniziato un nuovo filone di ricerca per individuare quelle classi di pazienti a maggior rischio di recidiva locale per poter programmare l'atteggiamento terapeutico con maggior beneficio.

Quanto all'influenza della recidiva locale sulla sopravvivenza, è difficile trovare un parere univoco. Si può affermare che le recidive locali dopo chirurgia conservativa sono meno gravi di quelle dopo chirurgia radicale in quanto sono ancora ben controllabili chirurgicamente o radioterapeuticamente.

Inoltre, considerando il carcinoma come malattia sistematica fin dall'inizio, possiamo dire che dopo la rimo-

zione del tumore, il destino della paziente dipende dalla presenza di micrometastasi e non da un'ipotetica recidiva locale post-chirurgica.

Un ulteriore obiettivo è quello di migliorare il risultato estetico attraverso l'evoluzione del concetto di quadrantectomia che tende a diventare un intervento di asportazione della neoplasia con margine di sicurezza e maggior attenzione al risparmio cutaneo rispetto alla quadrantectomia classica descritta negli anni '70.

Per quanto riguarda l'approccio chirurgico resta ancora controversa l'indicazione alla linfoadectomia ascellare.

Attualmente la maggior parte dei chirurghi adotta lo svuotamento ascellare completo in elezione per i carcinomi invasivi in quanto permette una precisa conoscenza della diffusione locale della malattia così da definire la prognosi e l'eventuale trattamento adiuvante necessario.

Non è ancora dimostrato però, che la linfoadenectomia abbia finalità curative o modifichi la sopravvivenza; per contro produce un danno funzionale con rischio di linfedema del braccio, inoltre con la diagnosi precoce, i linfonodi ascellari risultano negativi nell'80% dei casi.

Non esiste comunque alcun esame strumentale preoperatorio attendibile in grado di valutare i linfonodi ascellari; clinicamente c'è un'alta percentuale di falsi negativi, per di più non esiste alcun parametro morfobiologico in grado di predire l'interessamento linfonodale.

In conclusione le conoscenze attuali ci impongono la dissezione ascellare per garantire più informazioni ed una maggior sicurezza nel controllo locoregionale della malattia.

Obiettivo futuro sarà proprio quello di migliorare le indagini strumentali e di individuare marcatori della neoplasia primitiva in grado di predire lo stato linfonodale per ridurre il ricorso alla linfoadenectomia ascellare eseguita solo per stabilire la neoplasia.

È ancora in discussione il comportamento terapeutico da adottare per i carcinomi duttali in situ (DCIS).

Questo particolare tipo di neoplasia si può presentare con uno spettro molto ampio di immagini cliniche, radiologiche ed istopatologiche.

Non tutti i DCIS progrediscono verso la forma infiltrante. Secondo il gruppo di Nottingham si distinguono lesioni ad alto, medio e basso grado nucleare con prognosi e modalità di trattamento diverse tra loro, modalità di trattamento che dipende anche dall'estensione del tumore. Importante mantenere un margine coinvolto da neoplasia maggiore di 10 mm per considerare uno DCIS completamente esciso.

Per queste neoplasie un aiuto fondamentale viene dalla radioterapia che sarebbe raccomandata per le pazienti con DCIS di grado intermedio-alto o con margini incerti.

Le nuove conoscenze biologiche del tumore hanno gettato le basi per un approccio multidisciplinare che vede affiancate terapie locoregionali (chirurgia e radioterapia), e sistemiche (chemio e ormoterapia). Restano ancora da chiarire l'efficacia ed i tempi di utilizzo delle terapie non chirurgiche.

Per quanto riguarda la chemioterapia, è ormai stabilita la sua utilità nel trattamento adiuvante postoperatorio mentre è ancora da confermare nel trattamento preoperatorio o neoadiuvante.

Con tale termine si intende un trattamento chemioterapico che precede quello locoregionale con l'intento di migliorare il controllo locale della neoplasia favorendo sia una maggior radicalità oncologica, che un approccio chirurgico meno demolitivo, senza trascurare la possibilità di un aumento della sopravvivenza e di un beneficio psicologico per la paziente.

Attualmente la chemioterapia trova la sua principale indicazione nella cura del CM localmente avanzato non operabile. Di recente si è stata introdotta anche per i casi di CM localmente avanzato operabile dove il trattamento standard è a tutt'oggi la mastectomia con o senza radioterapia.

Gli obiettivi della chemioterapia primaria sono dunque:

- aumentare la percentuale di interventi conservativi
- diminuire la quota di recidive locali
- migliorare la sopravvivenza nei T3 e T4
- eradicare la malattia in fase micrometastatica
- migliorare la qualità di vita della paziente

Gli studi eseguiti in questi ultimi anni hanno confermato la validità della chemioterapia primaria come garante della chirurgia conservativa nei casi destinati a mastectomia e la sua utilità come test di chemiosensibilità in vivo. Non dobbiamo dimenticare che questo è un protocollo ancora del tutto sperimentale che può dare un rischio maggiore di tossicità da chemioterapia, che può ritardare il trattamento locale con aggravamento oncologico nei casi non responsivi, che può sottostadiare la malattia con inadeguatezza del trattamento successivo e che può far insorgere resistenze farmacologiche.

Per quanto riguarda invece la chemioterapia tradizionale adiuvante, si può affermare che la sua utilità è ormai comprovata anche per i casi di CM metastatico. Oggi l'introduzione di nuove combinazioni farmacologiche ha migliorato notevolmente il tasso di risposta di questo tipo di neoplasia che, seppur considerata ancora una malattia pressoché inguaribile, risponde nel 10-20% dei casi con una remissione completa e duratura.

Molti studi sono in corso per riuscire ad individuare nuovi parametri morfobiologici in grado di predire il comportamento clinico e la risposta alla terapia dei vari tipi di CM esistenti che presentano un'ampia variabilità comportamentale anche nell'ambito dello stesso tipo istologico.

Nella pratica clinica c'è una crescente difficoltà di selezione ed uso di marcatori affidabili. La situazione è com-

plicata dal fatto che molti di essi appaiono interdipendenti e ripetono la stessa informazione prognostica, si corre il rischio di moltiplicare i test diagnostici senza reali benefici.

Allo stato attuale ci si trova di fronte ad un numero molto alto di markers potenziali e solo una parte di essi è realmente in grado di predire prognosi e/o risposta al trattamento della malattia.

Particolare importanza prognostica rivestono, come è noto, lo stato linfonodale, le dimensioni della neoplasia, l'istotipo, il grading, la presenza di oncogeni od oncosoppressori. Dal punto di vista non solo prognostico ma anche predittivo, ricordiamo la positività o negatività per i recettori ormonali, l'attività proliferativa.

Scopo degli studi futuri è quello di identificare quei marcatori morfobiologici del tumore primitivo in grado di predire correttamente la prognosi, l'aggressività della neoplasia e che permettano di standardizzare tutti gli atti terapeutici con maggior precisione.

Il timing dei diversi approcci terapeutici è molto importante per l'efficacia del trattamento.

Resta ancora da chiarire quando e come utilizzare la radioterapia in relazione all'intervento chirurgico ed alla chemioterapia adiuvante.

In particolare abbiamo cercato di dare una risposta alle seguenti domande:

- qual è l'intervallo di tempo ottimale tra atto chirurgico e trattamento radioterapico?
- dopo chirurgia conservativa, in quale sequenza porre radio e chemioterapia per ottenere un beneficio ottimale?
- la radioterapia postoperatoria controindica la ricostruzione mammaria dopo mastectomia?

Ricostruzione mammaria che ormai, quando possibile, viene eseguita immediatamente dopo l'intervento demolitivo, con notevoli benefici sia in termini di costi, che soprattutto in termini di tranquillità psicologica della paziente che non vede la mutilazione e che non deve affrontare un nuovo stress chirurgico.

Quello che emerge da quanto detto, è l'importanza di affrontare il carcinoma mammario con un approccio diagnostico e terapeutico multidisciplinare per raggiungere la neoplasia nella sua fase in situ o non infiltrante e migliorare così la sopravvivenza.

Nel coordinare questo simposio editoriale, ho voluto coinvolgere specialisti che considero tra i migliori esperti in campo nazionale ed internazionale, cercando altresì di affrontare problematiche attuali la cui conoscenza ritengo debba essere patrimonio culturale di ogni chirurgo che affronta il carcinoma della mammella.

Autore corrispondente:

Dott. Elena MARCOTTI
Cattedra di Chirurgia Generale
Policlinico Universitario
Piazzale S. Maria della Misericordia
33100 UDINE

